

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平5-54373

⑨Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
B 01 D 69/08		8822-4D
A 61 M 1/18	3 0 0	9052-4C
B 01 D 67/00		8822-4D
71/38		8822-4D
71/68		8822-4D
D 01 F 6/00	B	7199-3B
6/76	D	7199-3B

⑭公告 平成5年(1993)8月12日

発明の数 2 (全14頁)

⑮発明の名称 非対称微孔性中空繊維およびその製造方法

⑯特 願 昭60-157958

⑰公 開 昭61-93801

⑱出 願 昭60(1985)7月17日

⑲昭61(1986)5月12日

優先権主張 ⑳1984年7月17日㉑西ドイツ(DE)㉒P3426331.4

⑳発 明 者 クラウス ヘイルマン ドイツ連邦共和国ネウンクルヘン, イム アルトザイテル
スタール 4㉑出 願 人 フレゼニウス アクチ ドイツ連邦共和国バット ホルブルグ, グルツケンスタイ
エンゲゼルシャフト ンベグ 5

㉒代 理 人 弁理士 浅 村 皓 外2名

審 査 官 服 部 智

㉓参 考 文 献 特開 昭58-104940 (JP, A) 特開 昭58-156018 (JP, A)

特開 昭58-132112 (JP, A)

1

2

⑳特許請求の範囲

1 疎水性第1重合体90重量%~99重量%に等しい量および第2親水性重合体10重量%~1重量%を含み、吸水能3%~10%を有し、しかも下記の工程、

(a) 少なくとも1種の非プロトン性極性溶媒または前記溶媒と水との混合物中に溶解された前記第1重合体12重量%~20重量%および前記第2重合体2重量%~10重量%からなり、粘度500cps~3000cpsを有する溶液を湿式紡糸し、
次いで

(b) 前記第2重合体の60重量%~95重量%および溶媒の1部を溶出および洗い去ること
によつて製造されたことを特徴とする、血液処理用の非対象微孔性中空繊維。

2 前記疎水性第1重合体が、ポリアリアルスルホン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、変性アクリル酸重合体、ポリエーテル、ポリウレタンおよびこれらの共重合体からなる群から選ばれた重合体である、特許請求の範囲第1

項に請求された中空繊維。

3 前記疎水性第1重合体がポリスルホンおよびポリエーテルスルホンからなる群から選ばれた、特許請求の範囲第2項に請求された中空繊維。

4 前記第2の水溶性重合体が、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの共重合体、セルロースの水溶性誘導体およびポリソルベートからなる群から選ばれた、特許請求の範囲第1項に請求された中空繊維。

5 前記第2重合体が平均分子量10000~450000を有する、特許請求の範囲第4項に請求された中空繊維。

6 前記第1重合体95重量%~98重量%を含有し、残余が前記第2重合体である、特許請求の範囲第1項に請求された中空繊維。

7 中空繊維の3%~10%に等しい吸水能を有する、特許請求の範囲第1項に請求された中空繊維。

8 前記吸水能が6重量%~8重量%に等しい、特許請求の範囲第7項に請求された中空繊維。

9 疎水性第1重合体12重量%~20重量%および親水性第2重合体2重量%~10重量%を含有し、残余が溶媒であり、粘度500cps~3000cpsを有する、湿式紡糸用溶液を調製し、前記溶液を環状紡糸口金から同軸状に押出して壁を有する連続中空構造を与え、前記第1重合体の非溶媒を少なくとも25重量%含み残りは第1重合体の溶媒である沈澱液を、前記構造の内腔部にその壁を通して外側方向に作用させて同時に前記押出された構造から前記第2重合体の1部を溶出させ、前記沈澱液は前記構造が水洗浴に達する前に前記構造をさらに沈澱し、次いで前記溶媒および前記壁の細孔を形成した第2重合体の溶出した部分を洗い流す事を特徴とする、非対称微孔性中空繊維の製造方法。

10 前記疎水性第1重合体が、ポリアリアルスルホン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、変性アクリル酸重合体、ポリエーテル、ポリウレタンおよびこれらの共重合体からなる群から選ばれた、特許請求の範囲第9項に請求された方法。

11 前記疎水性第1重合体が、ポリスルホンおよびポリエーテルスルホンからなる群から選ばれた、特許請求の範囲第10項に請求された方法。

12 前記第2の水溶性重合体が、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールの共重合体、セルロースの水溶性誘導体およびポリソルベートからなる群から選ばれた特許請求の範囲第9項に請求された方法。

13 前記第2重合体が分子量10000~450000を有する、特許請求の範囲第12項に請求された方法。

14 前記溶媒が、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンおよびこれらの混合物からなる群から選ばれた、特許請求の範囲第9項に請求された方法。

15 前記液が、一方ではジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンおよびこれらの混合物からなる群から選ばれた溶媒と他方では非溶媒の

混合物からなる、特許請求の範囲第9項に請求された方法。

16 前記沈澱液が、前記非溶媒少なくとも35重量%を含み、その残余が前記溶媒であり、前記溶媒が非プロトン性である、特許請求の範囲第15項に請求された方法。

17 前記液と前記溶液が容量比1:0.5~1:1.25で用いられる、特許請求の範囲第9項に請求された方法。

18 前記押出された構造が水洗浴に達するまでにこの構造を完全に凝固させるに十分な高さを通して前記構造を移動させる特許請求の範囲第9項に請求された方法。

19 前記中空構造が、ドラフト0で紡糸工程において引取られる、特許請求の範囲第9項に請求された方法。

20 前記中空繊維の内径が、前記紡糸口金内のコアの外径と実質的に等しくなるような量の前記液を、前記紡糸口金の直ぐ下流で前記押出された構造に導入する工程を含む特許請求の範囲第9項に請求された方法。

発明の詳細な説明

発明の背景

本発明は、疎水性である第1重合体および親水性である第2重合体からなる、特に血液処理用非対称微孔性繊維に関する。さらに、本発明は、重合体成分が極性非プロトン性溶媒に溶解され、しかもこのように製造された溶液を紡糸口金から押出して、中空繊維構造を形成し、この内腔に沈澱剤を導入し、次いで得られた中空繊維を浴に入れて、洗い流しできる成分を中空繊維から除く、このような繊維の製造方法に関する。

先行技術の説明

米国特許第3615024号明細書には、もつばら疎水性重合体からのみ製造された非対称中空繊維が記載されている。この結果、このような中空繊維は、もはや水湿潤性でなく、このためにこの中空繊維は完全に乾燥されないかまたは、グリセリンのような親水性液体をもつて満たされなければならない。あるいは、繊維が乾燥するたびに限外ろ過速度がさらに減少する。なぜならば、この中空繊維の微細孔は、ますます空気で満たされ、しかももはや水をもつて湿潤できないからである。この結果は、各乾燥後に分離境界が移動し、しかも

実際に一定でないことになる。

さらに、前記米国特許明細書に記載され、しかも疎水性重合体の繊維は十分に安定でなく、しかも比較的低い降伏点を有するので、この特許によって製造された繊維は加工が困難である。もう1つの点は、このような繊維が乾燥後に収縮し、しかも微細孔構造を有しないが、内部に広範囲の液胞を有する粗大孔指構造は、これまでの説明に既に示されたようにむしろ安定性を減じることである。

このために、この米国特許明細書に包含された繊維は、血液透析には適当でない。なぜならば押出した後にこれらの特別の構造およびこの疎水性によつて、繊維は加工が困難であり、しかも血液透析前に特殊の処理が必要になる。

米国特許第3691068号明細書には、透析に使用できるが、基本的には単に最初の前記米国特許第3615024号明細書に記載された膜のそれ以上の展開にすぎない膜が説明されている。

最後に挙げた特許明細書によつて製造された繊維は、乾燥工程を受けて、製造工程から生じる、内部の残留水をほぼ完全に除く。この結果は、本発明者らが経験したように、小孔が空気で満たされるようになり、しかもこのために、フィルターを水と共に使用する場合、何ら役立たないことになる。

限界ろ過される水に利用できるのは大孔のみであり、その結果全体として限界ろ過の速度は減少し、しかも膜の溶質分離性は変化する。また、このような膜の機械的性質およびその加工が問題である限り、前記の説は当てはまる。

他の米国特許第4051300号明細書には、(逆浸透などのような)工業用に使用できる合成中空繊維が記載されている。この繊維は、親水性重合体細孔形成物質を若干添加して疎水性重合体から製造される。その使用目的を考えて、このような繊維は、製造方式および繊維構造によつて、破裂圧2000psi(42.2kg/cm²)を有する。このために、この繊維は、逆浸透にうまく使用できるが、使用条件が全く異なっている血液透析には適当でない。血液透析の場合、重要な判定基準は、本質的に製造された膜が高いふるい分け係数さらに高拡散率を有することである。しかしながら、これらのパラメーターは、米国特許第4051300号明細書の膜

の場合十分でなく、事実この膜は血液透析には使用できない。

ドイツ公開特許第2917357号明細書には、ポリスルホンまたは他の材料製であり得る半透膜に関する。この繊維は、内側スキンのみでなく、外側スキンをも有するので、流体透過性は著しく減少する。疎水性構造の故に、このような膜はさらに、本明細書に前記した欠点がある。

最後に、ドイツ公開特許第3149976号明細書は、例えばあるポリビニルピロリドン (PVP) 含量を有するポリスルホンのような合成重合体の巨視孔疎水性膜に関する。この点について、注型溶液の少なくとも15重量%であるPVP水準は、吸水能少なくとも最終膜の11重量%を有し得た。

この大量の抽出物残量の故に、この繊維は、さらにその構造およびその高い吸水能から分かるように、工業用のみに適し、医療用には適していないかつた。

既に説明したように、技術の現状の中空繊維は通常、例えば逆浸透または限外ろ過のような水からの工業用除去あるいは気体の分離に利用される。

発明の説明

しかしながら、本発明によつて、特別の要件が満たされる、血液透析用に使用できる中空繊維が生成される。

中空繊維の形のこのような膜の性質は、この膜に用いる方法の型および重合体によつて決まる。しかし、出発物の十分に適切な選択およびある種の型の繊維、すなわち所定の膜の性質を有する繊維を確実に製造する方法を適切に行うことは極めて困難である。これらの望ましい性質としては、(a) 限外ろ過される溶媒に関して高い流体透過性。限外ろ過される流体、さらに詳しくは水はこの点で出来るだけ有効に膜を透過できる、すなわち低圧において所定の表面積および所定の時間に高速で透過できる。これに関連して、透過速度は、細孔の数および大きさおよびその細孔の長さおよび液体によるぬれが起こる程度によつて決まる。この点について、均一な大きさの細孔の最大数および最小の厚さの膜が得られることが分かる。

(b) これ以上の点は、膜が鋭い分離特性、すなわちその細孔径分布はある大きさ、すなわちある

分子量の分子に関して分離限界を与えるために出来るだけ均一でなければならないことである。血液透析において、膜はヒトの腎臓のものと類似の性質を有する、すなわち分子量45000およびそれ以上を有する分子を抑制することが一層望ましい。

- (c) さらに、十分な程度の機械的強さを有し、生じる圧力に耐えしかも優れた安定性を有しなければならない。

概して、機械的強さは、流体透過性に逆比例する、換言すれば、流体透過性が大きければ大きい程、膜の機械的強さは悪くなる。この目的を達成するために、最初に記載した非対称膜は、分離層またはバリアー層に加えて支持膜を組みこんでもよく、このような支持膜は、一方では限られた機械的強さの分離膜を支持し、しかも他方その実質的に一層大きい細孔径を有するために一般に流体特性に対して何ら影響をおよぼさない。しかしながら、このような非対称毛管膜は非常に大きい細孔を有することが多いのでバリアー層の厚さの何らかの減少に厳しい制限がある、すなわち分離性さらに特に流体透過性はこれまで物足りなかつた。

- (d) 血液透析に利用される膜に関してかなり重要なこれ以上の性質は、透析について、コネクター、ハウジング材料、注型組成物および透析膜上の表面のような表面に対する応答に類似の身体免疫系のどのような応答もないことを意味するように用いられる用語である「生体適合性係数」である。

この応答は、白血球数の初期の低下（白血球減少症）および酸素分圧（ pO_2 ）の初期の低下に次いでこれらの値の徐々の回復および補体系の活性化を示す。

このような反応は、透析膜としての再生セルロースの使用に関して、記載された。この反応の強さは活性表面の大きさによつて決まる。

従つて、本発明の1目的は、最初に記載した種類の中空繊維をこれ以上進歩させる、すなわちこの中空繊維が同時に押出物の非常に低水準を示しながら優れた湿潤性を有することである。

本発明のこれ以上の目的の1部としては、このような中空繊維は、同時に非常に良好な流体透過性および優れた機械的強さを有することである。

本発明のなおこれ以上目的は、優れた生体適合性を有するような中空繊維を生成することである。

これらの目的および以下本発明の後続の説明から明らかであるこれ以上の目的によつて、疎水性第1重合体および親水性第2重合体からなり、血液の処理用非対称微孔性中空繊維は、この中空繊維が第1重合体90重量%~99重量%および第2重合体10重量%~1重量%を含み、吸水能3重量%~10重量%を有し、しかも第1重合体12重量%~20重量%および第2重合体2重量%~10重量%、残りが溶媒の、溶液粘度500cps~3000cpsを有する押出された溶液を内側から外側に沈殿させる方法によつて製造できる。このような沈殿後、第2重合体の1部を溶出し、しかも溶媒の若干部分を洗い流す。

本発明による中空繊維は、中空繊維が非常に高水準の流体透過性を有する限り、当業界において前進する1歩と考えることができる。事実、本発明に従つて製造された繊維の流体透過性は再生セルロースの同じような中空繊維膜の透過性よりも係数少なくとも10だけ高いように増大される。

本発明の方法において製造された中空繊維膜は、さらに優れた生物適合性を有する。この中空繊維膜は、実質的に白血球減少症を生じない。さらに、非常に満足な生体適合性によつて、ヘパリンの投与量を減少できる。

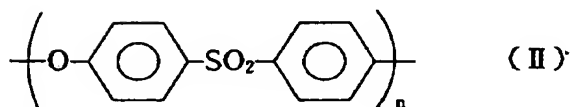
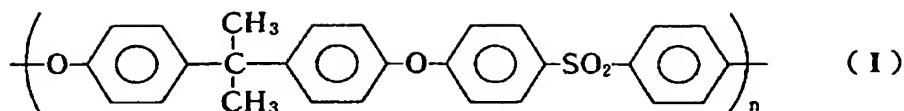
最後に酸素欠乏症が起こらない、すなわち酸素分圧の不足範囲への減少はない。従つて、本発明において製造された中空繊維膜は、血液透析用に現在市販されている中空繊維よりもはるかに生体適合性であり、しかも流体挙動を改善した。

本発明の方法は、極性非プロトン性溶媒に易溶性であり、しかも膜を形成してこの溶媒から沈殿できる合成重合体の使用に基づくことができる。このような沈殿が起こる場合、合成重合体は1面上にスキン様微孔性バリアー層を有し対面上にはこのバリアー層の機械的性質を向上させるために用いられる支持膜を有し、それによつて流体透過性に何ら影響をおよぼさない非対称異方性膜の製造に至る。

膜形成第1重合体として使用できる重合体としては、式IおよびII

9

10



の反復単位によつて構成されるポリエーテルスルホン、さらにとりわけ重合体芳香族ポリスルホンのようなポリスルホンがある。

式 I から、ポリスルホンは鎖にアルキル基、さらにとりわけメチル基を含有するが、一方式 II のポリエーテルスルホンはエーテル結合およびスルホン結合によつて一緒に結合したアリアル基のみを有する。

ポリアリアルスルホンの定義の範囲に入るこのようなポリスルホンまたはポリエーテルスルホンは既知であり、しかもユニオン・カーバイド・コーポレーションによつて商品名ユーデル (Udel) の下に市販されている。これらポリスルホンまたはポリエーテルスルホンは別個にあるいはブレンドとして使用できる。

さらに、カルボン酸の線状ポリエステルからなり、例えばゼネラル・エレクトリック・カンパニーによつてレキサン (Lexan) の名称に下に市販されているポリカーボネートを使用できる。

さらに、利用できる材料は、ポリアミド、すなわち例えばノメクス (Nomex) の商品名の下にデュボン・インコーポレーテッドによつて市販されているポリヘキサメチレンアジパミドである。

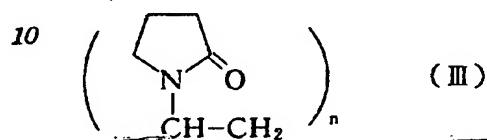
本発明において使用が問題となる他の重合体としては、例えばPVC、変性アクリル酸の重合体、ハロゲン化重合体、ポリエーテル、ポリウレタンおよびこれらの共重合体がある。

しかしながら、ポリアリアルスルホンさらに詳しくはポリスルホンの使用が好ましい。

親水性第2重合体は、例えば反復する本質的に親水性重合体単位を含有する長鎖重合体であり得る。

このような親水性第2重合体は、例えば血漿増

補液のような多数の医療用途に用いられるポリビニルピロリドン (PVP) であり得る。PVPは、一般式 III



(式中、n は整数90~4400である) の反復単位からなる。

PVPは、N-ビニル-2-ピロリドンの重合によつて製造され、重合度は、重合方法の選択によつて決まる。例えば、平均分子量10000~450000を有するPVP製品を製造でき、また本発明の目的にも使用できる。このようなPVPは、商品符号K-15~K-90の下にジー・エイ・エフ・コーポレーション (GAF Corporation) によつておよび商品名コリドン (Kollidon) の下にバイエル (Bayer AG) によつて市販されている。

使用できる他の親水性第2重合体は、ポリエチレングリコールおよびポリグリコールモノエステルおよび例えばプルロニック (Pluronic) F68、F88、F108およびF127の商品名の下にビー・エイ・エス・エフ (BASF AG) によつて市販されている重合体のようなポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールの共重合体の形であり得る。

使用し得るこれ以上の材料は、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、モノウラレートまたはモノパルミテートのようなポリソルベートである。このようなポリソルベートは、例えば商品名ツイーン (Tween) の下に市販され、その好ましい形は、例えばツイーン20、40などの親水性ツイーン製品である。

最後に、デンプンおよびその誘導体の他にカルボキシメチルセルロース、酢酸セルロースなどの水溶性セルロース誘導体を使用できる。

好ましい材料はPVPである。

極性非プロトン性溶媒は、一般に第1重合体が易溶性である、すなわち合成重合体少なくとも約20重量%の濃度の溶液を生成できるような溶解度を有する溶媒である。この種類に属する非プロトン性溶媒は、例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドンおよびこれらの混合物である。このような非プロトン性溶媒は、任意の量の水と混合でき、従つて沈殿後に繊維から洗い流すことができる。純粹の極性非プロトン性溶媒の他に、さらにこれらの混合物またはこれらと水の混合物を使用でき、繊維形成性重合体少なくとも約20重量%の溶解度上限を守るように留意する。沈殿の条件については、水を少量加えることによつて若干の利点

が得られる。
第1重合体は、室温において注型溶液約12重量%~20重量%、さらにとりわけ14重量%~18重量%、さらに限定して約16重量%の割合で非プロトン性溶媒に溶解され、これについて疎水性重合体に関してここで説明する粘度についての若干の制限が認められる。経験から、繊維形成性重合体の場合、溶媒中の含量は約12重量%未満であり、形成された中空繊維は、もはや十分に強くないので、すなわちこの中空繊維がさらに加工されるかまたは使用される場合に著しい困難が経験される。他方、溶液中の繊維形成性重合体の水準が20重量%より大きい場合、繊維は余りに緻密であり、このことからそれ程満足でない流体特性に近づく。

細孔の形成を改善するかまたはこの形成を少しでも可能するために、前記成分に繊維形成性重合体を有するこのような溶液は主として疎水性繊維形成性重合体が沈殿または凝固する場合、所望の細孔を生成する疎水性第2重合体の若干の水準を有する。前記のように、第2重合体は、注型溶液の約2重量%~10重量%、さらにとりわけ2.5重量%~8重量%の量で使用するのが最も良く、このような水準は溶液の組成についての前記粘度限界に適合する。沈殿された中空繊維が一層容易にぬれるように、この水溶性重合体の若干量が沈殿された中空繊維に保持されるのが好ましい。従つて、仕上中空繊維は、重合体状膜の約10重量%までさらにとりわけ5重量%~8重量%までに等し

い第2重合体の量を含有し得る。

本発明によつて、繊維形成性重合体および第2重合体を含有する溶液は20℃、すなわち室温において粘度約500cps~3000cps、さらに1500cps~2500cps(センチポアズ)を有する。これらの粘度値はハーケ (Haake) 測定器のような通常の回転式粘度測定器をもつて測定される。粘度、すなわちさらに特別に、溶液の内部摩擦は、本発明の方法の運転において認められる一層重要なパラメーターの1つである。一方、沈殿が起こるまで、粘度は押出された中空繊維形状の構造を保存するかまたは保持し、他方沈殿、すなわち沈殿液が押出された粘ちよう液に到達後に中空繊維の凝固を妨げない。この点についてDMSO、DMAまたはこれらの混合物の溶媒としての使用が最良である。この点で、前記の粘度範囲を守ることによつて、優れた流体および機械的性質を有する中空繊維膜を確実に製造できることを経験した。

ろ過によつて未溶解粒子を完全に除いた、仕上げ明澄溶液は、次いで下記の押出または湿式紡糸口金に供給される。

通常、米国特許第3691068号明細書に開示されたものと一般に類似した湿式紡糸口金を用いる。紡糸口金またはノズルは、中空繊維の外径と等しい直径を有する環状ダクトを有する。紡糸口金コアはこのダクトに同軸に突出し、しかもこのダクトを貫通する。この点で、コアの外径は、一般に中空繊維の内径、すなわち、その内腔直径に等しい。下記の沈殿液は、中空コアを通してポンプ輸送されるのでこの沈殿液は中空コアの先端から出て、押出された液体からなる中空繊維形状と接触する。系のこれ以上の詳細は、中空繊維の製造に関する限り、前記米国特許第3691068号明細書から分かる。

沈殿後は、一方では繊維形成第1重合体の沈殿を開始するが、他方では第2重合体を溶解する、非溶媒、さらにとりわけ水の若干量と共に前記非プロトン性溶媒の1つの形である。有効な効果は、非プロトン性溶媒または混合物が繊維形成重合体を含有する溶液に用いられる溶媒と同じ場合に生じる。有機、非プロトン性溶媒または溶媒と非溶媒の混合物からなる沈殿液の構成について、非溶媒の水準が増大すると沈殿液の沈殿性は非常に著しくなるので、膜に形成される細孔の大きさ

はますます小さくなり、このことによつて所定の沈殿液の選択によつて分離膜の細孔特性の制御方法が提供されることを考慮しなければならない。他方、沈殿液はなお、沈殿を所望の程度に行えるために、少なくとも約25重量%に等しい非溶媒のある水準を有しなければならない。これについて、留意すべき一般的事項は、沈殿液が、重合体を含有する溶液の溶媒と混合するので、中空繊維の内面からの距離が大きければ大きい程、非プロトン性溶媒の水分は一層低くなることである。繊維自体は洗浄液が繊維に到達する以前に十分に沈殿しなければならないので、前記限界は、沈殿液の最小水分に当てはまる。

非溶媒の含量が、例えば約25重量%の水準のように低い場合は、例えば赤血球のような血液の比較的大割合を保持するのみの血漿フィルターとしての用途に適する粗大孔を有する膜が生成する。注型溶液は、非溶媒少なくとも35重量%を含むのが好ましい。重合体溶液に供給される沈殿液の量も、本発明による方法の実施に重要なパラメーターであることは、もう1つの重要な事項である。この比は湿式紡糸口金の寸法、すなわち仕上げ中空繊維の寸法に一層著しく依存する。これについて、沈殿時に繊維の寸法は変わらずに、沈殿前で押出後の中空繊維形状の寸法とは異なることは有用な効果である。このために、沈殿液と重合体溶液の使用容量比は1:0.5~1:1.25の範囲であり得る。このような容量比は、沈殿液と重合体溶液の等しい出口速度（好ましい）と仮定して、中空繊維の面積比、すなわち一方では重合体状物質によつて形成された環面積および他方では繊維内腔の面積に等しい。

押出され、沈殿されていない形状の内径または内腔径は、一般に物質が押出される環状紡糸口金の寸法に相当するような量の沈殿液を紡糸口金の直ぐ上流の押出された形状に供給することが最もよい。

中空繊維の外径が約0.1mm~0.3mmに等しいが、膜厚が約10ミクロン~100ミクロン、さらにとりわけ15ミクロン~50ミクロン、一層限定して40ミクロンに達する場合に有効である。前記から分かるように、沈殿法は、一般にドイツ公告特許第2236226号明細書に開示された沈殿と同じであり、さらに詳しくはこれを参照できる。従つて非対称

毛管膜は、湿式紡糸口金から出た後の重合体溶液に外側方向に作用する沈殿液によつて形成される。本発明により、沈殿は、一般に中空繊維に含有された有機液体を溶出し、最後に繊維構造を固定する水洗浴の表面に中空繊維が達する以前に終了する。

沈殿が起こる場合、第1段階は、繊維状構造の内面が凝固されるので、3000ダルトン~40000ダルトンより大きい分子のバリアーの形の緻密な微孔性層が形成される。

このバリアーからの距離が増大すると紡糸組成物内に含有した溶媒による沈殿液の希釈が増大するので、沈殿性は外側方向にそれ程強くなる。この結果、外側方向に、内部膜の支持層として働く粗大孔のスポンジ状構造が形成される。

沈殿が起こる場合、第2重合体のほとんどは紡糸組成物から溶出するが、一方少割合は凝固繊維は保持され、しかもこれら抽出できない。第2重合体の溶出によつて、細孔の形成は容易になる。第2重合体の大部分が紡糸組成物から溶出するが、一方前記のように残部は前記のように凝固された繊維内に保持される場合は有用な影響が生じる。

通常、第2重合体の60重量%~95重量%を溶出して、使用する第2重合体の40重量%~5重量%を紡糸組成物内に残すことを目的としている。最初に使用した第2重合体30重量%未満が紡糸組成物に残り仕上げ重合体が第1重合体90重量%~99重量%、さらにとりわけ95重量%~98重量%を含有し、残部が第2重合体であることが一層特に好ましい。

前記のように、PVPは沈殿操作の間に紡糸組成物から溶出し、しかも沈殿液に溶解状態に存在し、また沈殿状態におよぼす影響のないものはない。なぜならば第2重合体の溶解性は沈殿液の総合特性に影響をおよぼす。従つて、第2重合体は、なお沈殿液の溶媒成分と共に沈殿反応の制御に役立つ。

これに関して留意すべき事項は、方法が何ら紡糸ドラフトなしに最も良く行われることである。これについてドラフトは、繊維状構造の環状紡糸口金からの出口速度は、沈殿された繊維が引取られる速度と異なる（および通常大きい）ことを意味する。これは、構造の伸長の原因である。なぜ

ならばこの構造が環状紡糸口金から出て、形成された細孔がドラフト方向に伸長され、このために永久変形されるように沈殿反応を起こすことである。この点について、ドラフトをもつて紡糸された繊維の場合、限外ろ過速度は、このような紡糸口金ドラフトなしに生成された繊維の場合よりもはるかに遅いことが分かった。この点で、本発明は、紡糸組成物の紡糸口金から出る速度および生成された繊維の引取速度が一般に同じであるように行われるのが好ましい。次いで繊維内に形成された細孔の変形がないかまたは繊維内腔の収縮あるいは繊維壁の薄化に有利な影響がある。

重要なこれ以上のパラメーターは、水洗浴と紡糸口金の間の距離である。なぜならばこのような距離は下方運動の所定速度、すなわち押出しの所定速度において沈殿時間を制御する。しかしながら沈殿高さは限られている。なぜならば繊維の重量は、ある限界を表し、この限界を越えると、また沈殿されていない繊維構造はその自重の下に破壊される。この距離は、繊維の粘度、重量および沈殿速度によって決まる。紡糸口金と沈殿谷の間の距離が1mより大きくないのが最も良い。

沈殿後、凝固繊維は、通常水を含有する浴中で水洗され、この浴中で中空繊維は溶解している有機成分を洗い流し、しかも繊維の微孔性構造を固定するために約30分まで、さらにとりわけ約10分～20分保たれる。

この後、繊維は、熱乾燥帯域を通される。

次いで、繊維は、その交換性を向上させるために嵩高加工されるのが好ましい。

この後、このように生成された繊維の従来の処理、すなわちボビンへの巻取り、所望の長さへの繊維の切断および切断繊維束からの透析器の製造がある。

その内面上で、本発明によつて製造された繊維は細孔径0.1ミクロン～2ミクロンを有する微孔性バリアー層を有する。このバリアー層に次いでその外側に先行技術のラメラ状構造と著しく異なつたフォーム状支持構造がある。

他の面において、このように製造された繊維の寸法は前記に示した値と一致している。

本発明により製造された半透膜は、透水量約30 ml/h・cm²×mmHg～600 ml/h・cm²×mmHg、さらにとりわけ約200 ml/h・cm²×mmHg～400 ml/h・cm²×mmHgを有する。

h・cm²×mmHgを有する。

さらに、本発明によつて製造された中空繊維は、吸水能3重量%～10重量%、さらにとりわけ6重量%～8重量%を有する。吸水能は、下記のように確かめられた。

水蒸気飽和空気を室温(25℃)において本発明において製造された中空繊維を備え乾燥状態の透析器を通す。この点で、空気を加圧下に水浴に導入し、水蒸気で飽和後、透析器に通す。定常状態に達すると直ちに、空気は吸水能の測定ができる。

本発明による繊維について、ドイツ工業規格DIN5552に従つて活性表面1.25cm²についてクリアランスデータを測定した。各々の場合に血流量300 ml/minの場合、尿素についてのクリアランスは200 ml/min～290 ml/min、代表的には270 ml/min、クレアチニンおよびホスフェートについては200 ml/min～250 ml/min、代表的には約230 ml/min、ビタミンB₁₂において110 ml/min～150 ml/min、代表的には140 ml/minであり、イヌリンについては50 ml/min～120 ml/min、代表的には90 ml/minである。

さらに、本発明の膜は、優れた分離境界を有する。測定したふるい分け係数はビタミンB₁₂について1.0、イヌリンについて約0.99、ミオグロビンについて0.5および0.6およびヒトアルブミンについて0.005未満である。このことから、本発明により製造された繊維は、その分離性(ふるい分け係数)について天然腎臓とほぼ正確に一致していることが分かる。

本発明のこれ以上の有用な効果、実施例および詳細は図面を用いて、その可能な形態の下記の説明から得られる。

図の種々の概略の一覧

第1図は中空繊維の壁断面1部の拡大図である。第2図は、本発明の繊維における血流量の関数としてのクリアランスを示すグラフである。

第3図は、血流量の関数としての種々の分子量の分子に対する除去グラフである。

第4図は、トランスメンブラン圧力の関数としてのろ液流量の変化を示す限外ろ過についてのグラフである。

第5図は、ヘマトクリット値の関数としてのろ液流量の変化を示すグラフである。

第6図は、蛋白質含量の関数としてのろ液流量の変化を示すグラフである。

第7図は、尿素、クレアチニンおよびホスフェートについてのクリアランスデータのグラフである。

第8図は、種々の分子量の分子についてのふるい分け係数のグラフである。

発明の実施例の詳細な説明

例は、本発明を説明する。反対の供述がない場合、百分率は重量による。

例 1

ポリスルホン15重量%、PVP(分子量40000)9重量%、DMA30重量%、DMSO45重量%および水1重量%を含有する湿式紡糸重合体溶液を調製したこの溶液から、未溶解物を除いた。

このように調製された溶液(40℃で粘度1550cps)を、同時に40℃の水40重量%および1:1のDMA/DMSO60重量%の混合物の形の沈殿液が供給されている湿式紡糸口金にポンプ輸送した。

環状紡糸口金は、一般に中空繊維の寸法と一致するようにオリフィス外径約0.3mmおよび内径約0.2mmを有した。

製造された中空繊維(ポリスルホン94.7重量%、PVP5.3重量%)は、連続多孔性スポンジ構造に次いで約0.1ミクロンの微孔性バリアー層を有する内面を有した。

第1図において、製造された膜の拡大断面を示し、第1a図は倍率10000のバリアー層の内面を示し、第1b図は倍率4500の外面を示す。

この膜は、さらに水によつて容易にぬれるようにPVPを含有した。

例 2

例1において製造された膜は、透過率の試験を行つた。水透過率は、非常に高く、しかもこの膜については、約210ml/h・m²×mmHgの値であつた。

血液についてはしかしながら、限外ろ過係数は一層低い。なぜならば、すべての合成膜のように、(先行技術におけるよりも一層少ないが)流体特性を低下するいわゆる2次膜が形成される。この2次膜は、通常蛋白質およびリポ蛋白質からなり、その全血中濃度はろ過できる量に影響をおよぼし、しかも毛管中の流れを妨げる。

限外ろ過係数は、インターナショナル・アーティフィシヤル・オーガズ(Int.Artif.Organ.)1982、第23頁~26頁に示す方法を用いて測定された。結果を第4図に示す。

5 クリアランスデータは、ドイツ工業規格DIN58352(ヒト血漿とイヌリン)に従つて水溶液を用いて実験室で確かめられた。これによつて、クリアランスと血流(ろ過量を含まない)の間の関係を第2図を示す。

10 血流量300ml/minにおいて、追加のろ液量60ml/min(HDF処理)がある場合に増加する下記の除去グラフをプロットできる。比較のために、純ろ過グラフを、 $Q_b=300\text{ml/min}$ および $Q_f=100\text{ml/min}$ を $Q_b=400\text{ml/min}$ および $Q_f=130\text{ml/min}$ (第2図)と共にプロットした。

HF(血液ろ過)を用いる除去が、本発明において製造された繊維を用いたHD(血液透析)を用いるよりも大きいことは、イヌリンの分子量よりも大きい分子量の分子の場合のみである。

20 一定の血流量をもつて可能なろ液流量を、第4図にTMP(トランスメンブラン圧力)の関数として示す。

この第4図から、ろ液流は最大水準に達するまでTMPの増大と共に上昇し続けることが分かる。血液粘度の増加は非常に著しいので、TMPのこれ以上の増加によつてろ液流量はこれ以上増大しない。

与えられた数量(ヘマトクリット28%および蛋白質6%)から出発してこれらの水準は一層低いTMP(一層高い血液の数値)あるいはそれぞれ一層高いTMP(一層低い血液)においても達せられる。これが實際上重要な程度は、第5図および第6図から分かる。

35 この点で、第5図は、ろ液流量をヘマトクリットの関数として示し、第6図はろ液流量を本発明の方法によつて製造された中空繊維について蛋白質含量の関数として示す。

血流量300ml/minおよびろ液流量150ml/minにおいて、図から分かるようにヘマトクリット値および全蛋白質それぞれ28%および6%(動脈)が56%および12%(静脈)に増大する。

例 3

例1において製造された繊維は生体内で使われる場合優れた性質を有する。

19

第7図から、尿素、クレアチニンおよびホスフエートについて、本発明において製造された繊維をもつてどのようなクリアランスが可能であるかが分かる。

ろ液流量が0 ml/minから50 ml/minに上昇すると、 $Q_B=200\text{ ml/min}$ におけるクリアランスの増加は

尿素	2%
クレアチニン	3%
ホスフエート	4%
イヌリン	8%
β -ミクログロブリン	40%

であつた。

追加ろ過による全クリアランスの増加は、除去される物質が伝統的な「中間分子」よりも高分子量を有する場合に初めて役に立つ。

クリアランスの安定性は、また種々の研究センターにおいても試験された。結果を下記第1表に示す。

	第 1 表			
	例センターA		例センターB	
尿素	t=20分	t=90分	出発HD	HD終末
クリアランス	261	269	148	133
	260	271	163	149
	261	265	140	137
	245	252	168	171
	282	267	168	127
	277	266	184	133
	275	268	182	148
	$\bar{\sigma}=266\pm 13$	265 ± 6	165 ± 16	143 ± 15
クレアチニン	222	219	137	140
クリアランス	225	223	164	155
	231	232	133	145
	235	260	142	156
	269	257	150	141
	239	242	152	138
	214	233	137	166
	$\bar{\sigma}=234\pm 18$	238 ± 16	145 ± 11	149 ± 10
ホスフエート			118	132

20

例センターA

例センターB

クリアランス	154	150
	137	143
	146	105
	141	114
	124	150
	166	156
	$\bar{\sigma}=141\pm 17$	136 ± 20

$\bar{\sigma}$ =平均値

これから、クリアランスは、処理の時間にわたつて実質的に一定であり、差は通常の誤差の変動の範囲内にあることが分かる。

最後に、第8図において、分子量の関数としてのふるい分け係数の変化が分かる。このことから、本発明の方法を用いて製造された繊維は天然腎臓とほとんど同じ性質を有し、しかも先行技術の従来の膜よりも著しくすぐれていることが明らかになる。

20 図面の簡単な説明

第1図は、中空繊維の壁断面の1部の拡大図である。第2図は、本発明の繊維における血流量の関数としてクリアランスを示すグラフである。第3図は、血流量の関数としての種々の分子量の分子に対する除去グラフである。第4図は、トランスメンブラン圧力の関数としてのろ液流量の変化を示す限外ろ過についてのグラフである。第5図は、ヘマトクリット値の関数としてのろ液流量の変化を示すグラフである。第6図は、蛋白質含量の関数としてのろ液流量の変化を示すグラフである。第7図は、尿素、クレアチニンおよびホスフエートについてのクリアランスデータのグラフである。第8図は、種々の分子量の分子についてのふるい分け係数のグラフである。

FIG. 1

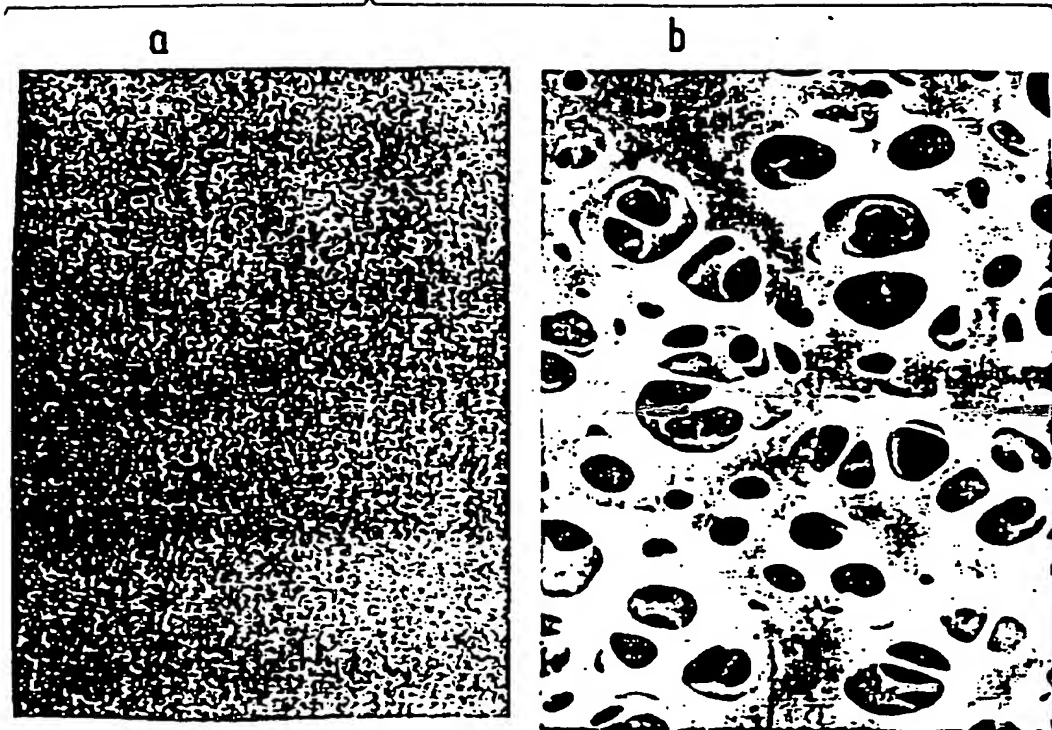


FIG. 2

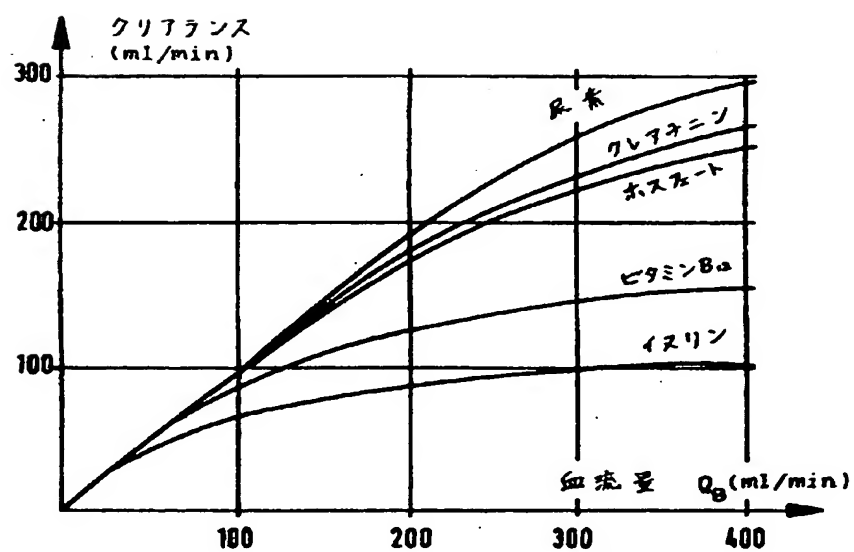


FIG. 3

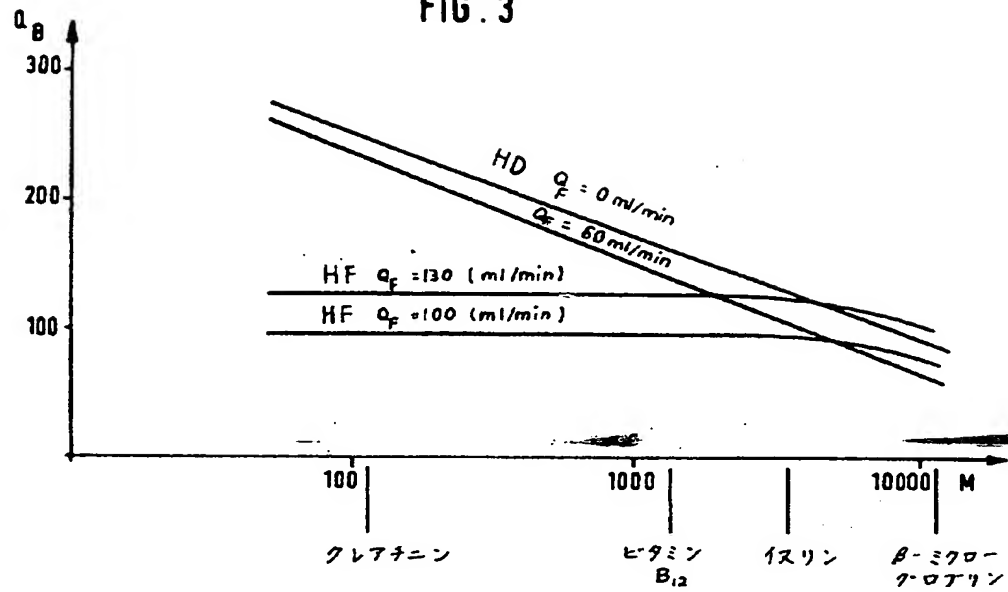


FIG. 4

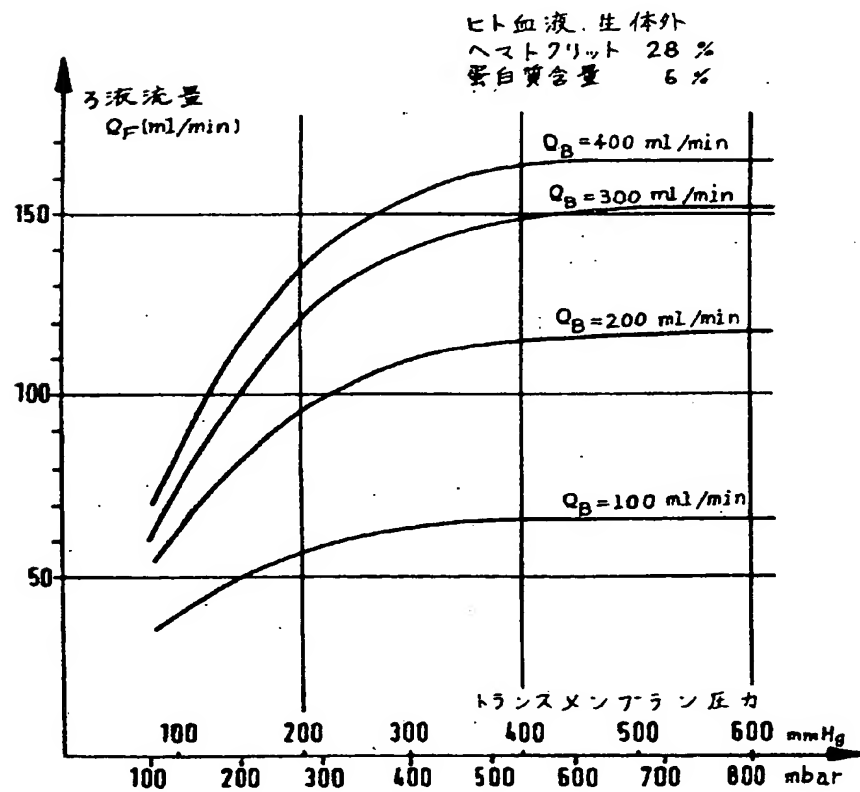


FIG. 5

ろ液流量 対 ヘマトクリット

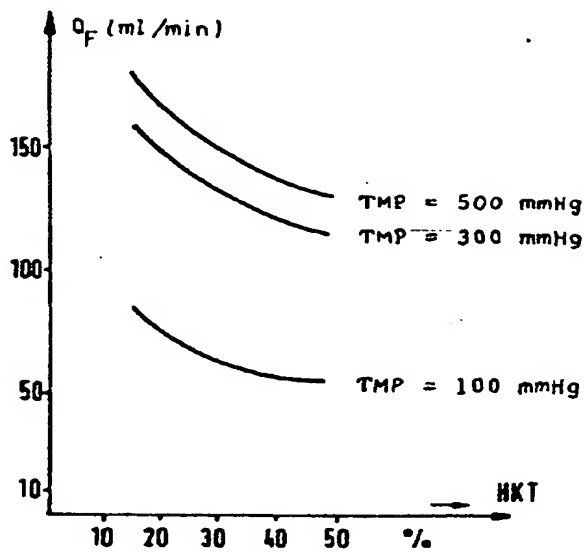
血流量 300 ml/min
TP 6 %

FIG. 6

ろ液流量 対 蛋白質含量

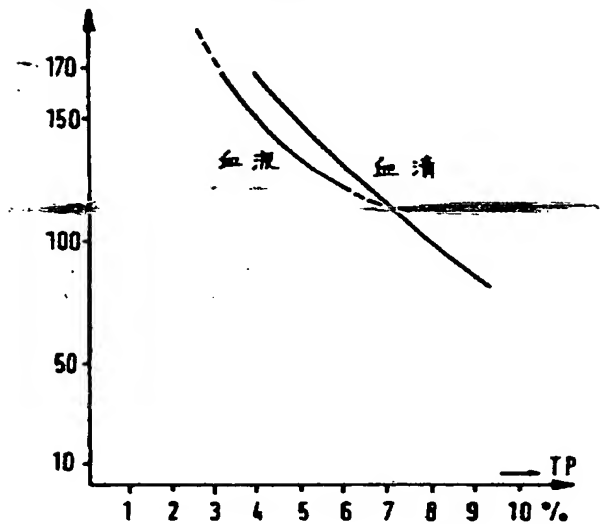
ヒト血液
血流量 300 ml/min
TMP 225 mm Hg = 0.3 bar
(Hkt 30%) / ヒト血清

FIG. 7

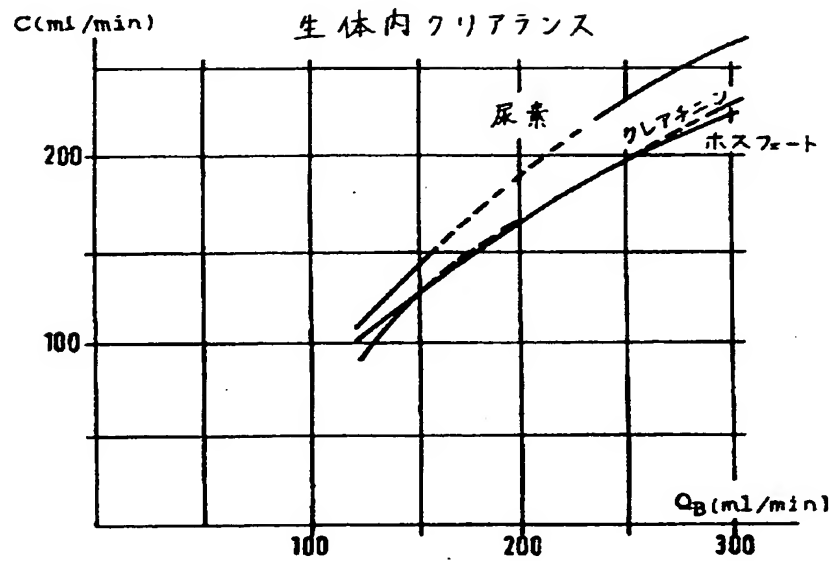
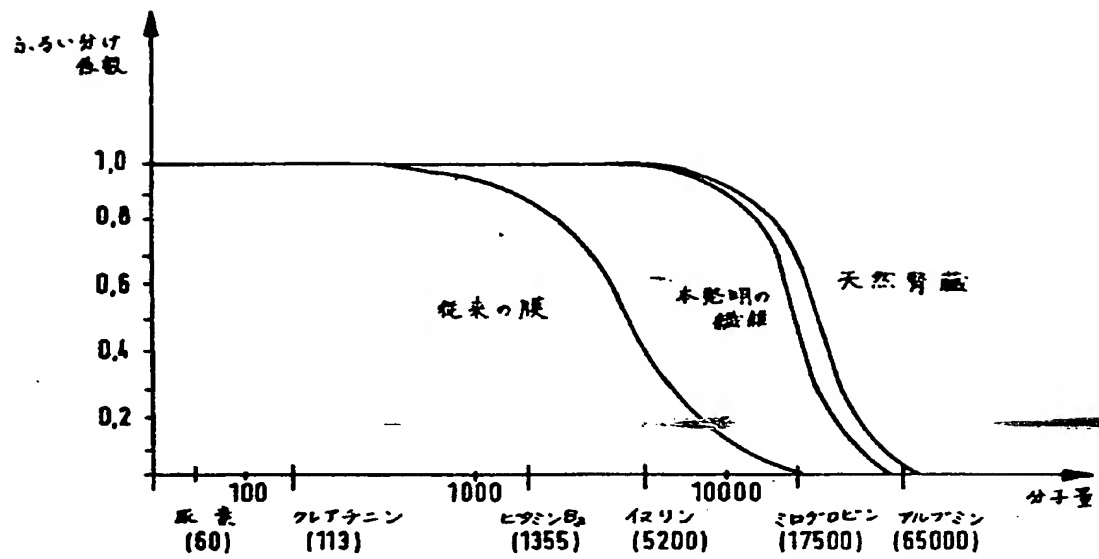


FIG. 8



【公報種別】 特許法（平成 6 年法律第 116 号による改正前。）第 64 条及び第 17 条の 3 第 1 項の規定による補正

【部門区分】 第 2 部門第 1 区分

【発行日】 平成 11 年（1999）8 月 9 日

【公告番号】 特公平 5-54373

【公告日】 平成 5 年（1993）8 月 12 日

【年通号数】 特許公報 5-1360

【出願番号】 特願昭 60-157958

【特許番号】 2135744

【国際特許分類第 6 版】

B01D 69/08

A61M 1/18 500

B01D 67/00

71/38

71/68

D01F 6/00 B

6/76 D

【手続補正書】

1 「発明の名称」の項を「非対称微孔性中空繊維の製造方法」と補正する。

2 「特許請求の範囲」の項を「1 疎水性第 1 重合体 12 重量%～20 重量%および親水性第 2 重合体 2 重量%～10 重量%を含有し、残余が非プロトン性極性溶媒であり、粘度 500c.p.s. ～3,000c.p.s. を有する湿式紡糸用溶液を調製し、該紡糸用溶液と、前記第 1 重合体の非溶媒を 25 重量%～50 重量%含み残りは第 1 重合体の溶媒である沈殿液とを、環状紡糸口金から同軸状に押出して、壁を有する連続中空構造を与え、このように押出された中空構造部分が、前記紡糸口金と水洗浴表面との間が所定の空間距離だけ離間した水洗浴に紡糸口金から流下している間に、前記沈殿液を前記構造部分の内腔部にその壁を通して外側方向に作用させて同時に前記押出された構造部分から前記第 2 重合体の 1 部を溶出させ、この際、前記空間距離は前記構造部分が水洗浴に達する前に沈殿液が前記構造部分をさらに完全に沈殿させるように設定されており、次いで前記溶媒と、前記壁に内側から外側に向かって連続的に大きくなる細孔を形成した第 2 重合体の溶出した部分を洗い流す事の特徴とする、内側のバリアー層と外側のスポンジ状支持構造とから成る非対称微孔性中空繊維の製造方法。

2 前記疎水性第 1 重合体が、ポリアリアルスルホン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、変性アクリル酸重合体、ポリエーテル、ポリウレタンおよびこれらの共重合体からなる群から選ばれた、特許請求の範囲第 1 項に請求された方法。

3 前記疎水性第 1 重合体が、ポリスルホンおよびポリエーテルスルホンからなる群から選ばれた、特許請求の範囲第 2 項に請求された方法。

4 前記第 2 重合体が、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールの共重合体、セルロースの水溶性誘導体およびポリソルベートからなる群から選ばれた水溶性重合体である、特許請求の範囲第 1 項に請求された方法。

5 前記第 2 重合体が分子量 10,000～450,000 を有する、特許請求の範囲第 4 項に請求された方法。

6 前記非プロトン性極性溶媒が、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンおよびこれらの混合物からなる群から選ばれた、特許請求の範囲第 1 項に請求された方法。

7 前記沈殿液が、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンおよびこれらの混合物からなる群から選ばれた第 1 重合体の溶媒と、非溶媒との混合物からなる、特許請求の範囲第 1 項に請求された方法。

8 前記沈殿液が、前記非溶媒を少なくとも 35 重量%含み、その残余が前記溶媒であり、前記溶媒が非プロトン性である、特許請求の範囲第 7 項に請求された方法。

9 前記沈殿液と前記紡糸用溶液が容量比 1:0.5～1:1.25 で用いられる、特許請求の範囲第 1 項に請求された方法。

10 前記中空構造部分が、ドラフト 0 で紡糸工程において引取られる、特許請求の範囲第 1 項に請求された方法。

11 前記中空繊維の内径が前記紡糸口金内のコアの外径と実質的に等しくなるような量の前記紡糸用溶液を、前記紡糸口金の直ぐ下流で前記押出された構造部分に導

入する工程を含む特許請求の範囲第 1 項に請求された方法。」と補正する。

3 第 4 欄 2 4 行～2 6 行「本発明は……さらに、」を削除する。

4 第 8 欄 4 行～1 6 行「これらの目的および……洗い流す。」を「これらの目的および以下の本発明についての説明から明らかなさらに他の目的を達成するために、本発明によれば、疎水性第 1 重合体 1 2 重量%～2 0 重量%および親水性第 2 重合体 2 重量%～1 0 重量%を含有し、残余が非プロトン性極性溶媒であり、粘度 5 0 0 c.p.s. ～3, 0 0 0 c.p.s. を有する湿式紡糸用溶液を調製し、該紡糸用溶液と、前記第 1 重合体の非溶媒を 2 5 重量%～5 0 重量%含み残りは第 1 重合体の溶媒である沈殿液とを、環状紡糸口金から同軸状に押出して、壁を有する連続中空構造を与え、このように押出された中空構造部分が、前記紡糸口金と水洗浴表面との間が所定の空間距離だけ離間した水洗浴に紡糸口金から流下している間に、前記沈殿液を前記構造部分の内腔部にその壁を通して外側方向に作用させて同時に前記押出された構造部分から前記第 2 重合体の 1 部を溶出させ、この際、前記空間距離は前記構造部分が水洗浴に達する前に沈殿液が前記構造部分をさらに完全に沈殿させるように設定されており、次いで前記溶媒と、前記壁に内側から外側に向って連続的に大きくなる細孔を形成した第 2 重合体の溶出した部分を洗い流す事を特徴とする、内側のバリヤー層と外側のスポンジ状支持構造とから成る非対称微孔性中空繊維の製造方法が提供される。このような方法に

より、好適には疎水性第 1 重合体 9 0～9 9 重量%および親水性第 2 重合体 1 0～1 重量%を含み、吸水能 3～1 0 重量%を有する血液処理用非対称微孔性中空繊維が得られる。」と補正する。

5 第 1 1 欄 1 7 行「注型溶液」を「注型溶液の」と補正する。

6 第 1 1 欄 3 1 行～3 6 行「細孔の形成を……有する。」を「細孔の形成を改善するかまたはこの形成を可能にするために、前記成分中繊維形成性重合体（第 1 重合体）を有するこのような溶液は、主成分たる疎水性繊維形成性重合体が沈殿もしくは凝固するときには所望の細孔を生成するあるレベルの親水性第 2 重合体を含有する。」と補正する。

7 第 1 2 欄 7 行～1 4 行「粘度、すなわち……妨げない。」を「粘度、さらに正確には溶液の内部摩擦は、本発明の方法の実施（運転）において観察されるべき一層重要なパラメーターの 1 つである。粘度は、一方では沈殿が起こるまで、押出された中空繊維形状の構造を保存するかまたは保持し、他方では沈殿、すなわち沈殿液が押出された粘稠溶液と接触した後の中空繊維の凝固を妨げないような程度であるべきである。」と補正する。

8 第 1 2 欄 3 5 行～3 8 行「沈殿液は、……1 つの形である。」を「沈殿液は、前記した非プロトン性溶媒の 1 種と或る量の非溶媒、特に水が共同した形態にあり、非溶媒は一方では繊維形成性第 1 重合体の沈殿を開始するが、他方では第 2 重合体を溶解する。」と補正する。

9 第 1 5 欄 3 6 行「細孔径」を「厚さ」と補正する。